






Composition for controlled release of an active substance and method for the preparation of such a composition

Patent number: JP7508532T
Publication date: 1995-09-21
Inventor:
Applicant:
Classification:
- International: A61K9/20; A61K9/20; (IPC1-7): A61K47/36; A61K9/22
- european: A61K9/20H6F4; A61K9/20H8
Application number: JP19930503184T 19930702
Priority number(s): WO1993NL00138 19930702; NL19920001196 19920703

Also published as:

 WO9401091 (A1)
 EP0648115 (A1)
 US5629018 (A1)
 NL9201196 (A)
 EP0648115 (B1)

Report a data error here

Abstract not available for JP7508532T

Abstract of corresponding document: **US5629018**

PCT No. PCT/NL93/00138 Sec. 371 Date Feb. 15, 1995 Sec. 102(e) Date Feb. 15, 1995 PCT Filed Jul. 2, 1993 PCT Pub. No. WO94/01091 PCT Pub. Date Jan. 20, 1994
 In a composition for delayed release of an active substance, the active substance is incorporated in a polysaccharide matrix which consists of an essentially crystalline straight-chain glucan and contains a glucan-degrading agent. The glucan is in particular an alpha -glucan which has essentially a helix structure. The glucan-degrading agent is preferably alpha -amylase. The composition can contain high-molecular materials such as proteins, allergens, vaccine substances and microorganisms, and preferably has the form of compressed tablets.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

BEST AVAILABLE COPY

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表平7-508532

第3 部門第2 区分

(43)公表日 平成7 年(1995) 9月21日

(51)Int.Cl. ⁴	識別記号	庁内整理番号	P I
A 6 1 K 47/36		C 7433-4C	
9/22		F 9455-4C	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 8 頁)

(21)出願番号	特願平6-503184
(86) (22)出願日	平成5 年(1993) 7 月 2 日
(85) 翻訳文提出日	平成6 年(1994)12月30日
(86) 国際出願番号	P C T / N L 9 3 / 0 0 1 3 8
(87) 国際公開番号	W O 9 4 / 0 1 0 9 1
(87) 国際公開日	平成6 年(1994) 1 月20日
(31) 優先権主張番号	9 2 0 1 1 9 6
(32) 優先日	1992年7 月 3 日
(33) 優先権主張国	オランダ (N L)

(71)出願人 ネーデルランドセ・オルガニザティエ・フ
ール・テゲバスターナトウールベテンシヤ
ツペリーク・オンデルツエク・ティエヌオ
ー

オランダ国エヌエル-2628ブイケイ デル
フト・シエマケルストラート97

(72)発明者 ベゼマー, アリー・コルネリス
オランダ国エヌエル-3958シーシー アメ
ロンゲン・ブルゲルメースター ジエイエ
イチアール エイチ ブイ デイ ボツシ
ユストラート111

(74)代理人 弁理士 小田島 平吉

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 活性物質の制御された放出のための組成物ならびにそのような組成物の調製方法

(57)【要約】

本発明は、活性物質が、実質的に結晶性の直鎖状グルカンからなりそしてグルカン分解試薬を含む多糖マトリックス内に取り込まれている、活性物質の徐放出のための組成物を提供する。グルカンは具体的には、実質的に螺旋状構造を有する α -グルカンである。グルカン分解試薬は α -アミラーゼであることが好ましい。この組成物は、蛋白質、アレルゲン、ワクチン物質、および微生物のような高分子物質を含むことができ、そして圧縮錠剤の形態を有することが好ましい。

請求の範囲

1. 活性物質が多糖マトリックス内に取り込まれており、そしてこのマトリックス材が實質的に結晶性直鎖状のグルカンおよびグルカン分解試薬を含んでなることを特徴とする、活性物質の徐放出のための組成物。
2. グルカンが α -グルカンである、請求の範囲1に記載の組成物。
3. グルカンが實質的に螺旋状の構造を有する、請求の範囲1もしくは2に記載の組成物。
4. マトリックス材がアミロデキストリンもしくは螺旋状構造を有するアミロースから得られる分画を含んでなる、請求の範囲3に記載の組成物。
5. グルカン分解試薬が α -アミラーゼである、請求の範囲1-4の内の一つに記載の組成物。
6. 0.05-15重量%のグルカン分解試薬を含む、請求の範囲1-5の内の一つに記載の組成物。
7. 活性物質が0.01-80重量%、好ましくは0.05-25重量%の量で存在する、請求の範囲1-6の内の一つに記載の組成物。
8. 活性物質が1,500ダルトンを上回る分子量を有する、請求の範囲1-7の内の一つに記載の組成物。
9. 活性物質が蛋白質もしくは微生物である、請求の範囲1-8の内の一つに記載の組成物。
10. 實質的に直鎖状のグルカンを顆粒化させ、そして顆粒化の以前もしくは後に活性物質およびグルカン分解試薬と混合させ、そして顆粒化混合物を所望の形態にさせることを特徴とする、前述の請求の範囲の内の一つに記載の組成物の調製のための方法。

物である。

マトリックス材がセルロースもしくはセルロース誘導体のような β -グルカンである徐放出のための組成物は、中でも国際公開第88,10284号およびオランダ特許出願公開第87,02294号 (= 英国特許出願公開第2,195,893号) において開示されている。経口投与のための薬剤の制御された放出のためのマトリックスとしての無糖餅型薬粉は、J. HermanおよびJ. P. Remon, Int. J. Pharmaceutics, 56, 51-63および65-70 (1989) において記載されている。

活性物質の徐放出のための既知の組成物は、物質が環境内において溶解するもしくはマトリックス材を通して効果的に拡散する場合にのみ放出が可能であるに過ぎないという欠点を有していることがよくある。そのうえ既知の組成物の活性物質は普通は理想的な零次反応速度に従って、すなわち単位時間当たりの定量的な量が継続して生じてくるわけではなく、一次反応速度に従って、すなわち単位時間当たりに低減もしくはより少なくなる量が生じるに過ぎず、そのうえマトリックスとして用いられる材質は高価であることがよくある。

本発明の目的は、遅延型の様式において、そして予め決められた期間内に活性物質を放出し、そのうえ健康および/または環境に無害であり、そしてさらに利用の際に経済的である組成物ならびにその調製のための方法を提供することである。この組成物は、高分子量を有し、そしてそのうえ低pHもしくは高温環境のような所定の条件下において変化を生じやすい活性物質の徐放出に特に適するはずである。

この目的は、本発明に従う組成物により達成され、そしてこの組成物

活性物質の制御された放出のための組成物ならびにそのような組成物の調製方法

本発明は、標的領域内における活性物質の徐放出のための組成物に関する、その活性物質は多糖マトリックス内に取り込まれている。

哺乳類の胃腸管内における経口投与のための酵素の徐放出を一例とする活性物質の徐放出のための組成物は複数の利点をするが、その理由の中でも、活性物質の投与を少ない投与回数で行うことができるため、そして標的領域内においてより定量的な濃度を得ることができるためである。

徐放出のための組成物は多様な形態が知られている。徐放出のある形態は、活性物質を含むマトリックスの存在を含んでなることができ、そのマトリックスは水性環境内においてゆっくりと溶解し、そしてそのため遅延型の様式において活性物質を放出するが、この種類の組成物はいずれも欧州特許出願公開第241179号において開示されている。マトリックスがキサンタン (xanthan) のような天然の多糖により形成されるこの種類の組成物は、国際公開第87/05212号において開示されている。この方法の改良に従って活性物質を、中でも英国特許第2,241,485号において開示されている水溶性ストッパーが設置されている不溶性カプセル内に詰め込む。

徐放出のための組成物の他の形態は、例えば欧州特許出願公開第381182号において開示される、活性物質が浸食により放出される組成

はこの目的のためには活性物質が取り込まれているマトリックス材が主に結晶性直鎖状グルカンおよびグルカン分解剤を含むことを特徴とする。グルカンは α -グルカン、特に α -1,4-グルカンであることが好ましく、そして主に螺旋状構造を有することが好ましい。

α -1,4-グルカンは、1-位および4-位を介する α -架橋により互いに結合されている無水グルコース単位からなる主に直鎖状の多糖であると理解される。他の直鎖状グルコース (多糖類) も、それらが例えば β -1,3-グルカンのような螺旋様構造をとることができる場合には使用することができる。

適切な α -1,4-グルカンは、一般的に澱粉分画および澱粉誘導体である。 α -1,4-グルカンは例えばアミロースであることができる。アミロースは、100-1,000程度の重合度 (DP) を有する直鎖状の α -1,4-無水グルコースである。アミロースのある形態のものはいわゆるアミロースV (Avebe社) であり、このアミロースは無定型構造を有し、そして硫酸マグネシウムにより水溶液から沈殿を生じる。アミロースVから得ることができる結晶構造を有する産物からできているものを使用することが好ましい。このいわゆる螺旋状アミロースすなわち結晶性アミロースは、アミロースを水に溶解させ、そして1-ブタノールのような複合体形成試薬で複合体形成を行い、その後この複合体形成試薬を注意深く行う噴霧乾燥によるか、あるいはエタノール、メタノール、もしくはアセトンのような適切な溶媒での処理により除去することができる。複合体形成試薬を用いるアミロースの分別は、W.

Dvonch et al., J. Am. Chem. Soc., 72, 1748-1750 (1950) および S. Lansky e

特表平7-508532 (3)

l al. ibid.、71、4066-4075 (1949) により記載されている。

本発明に従う組成物中において使用するべき結晶性および/または螺旋状アミロースもやはり、複合体形成試験を使用し、さらにその複合体を洗浄してアミロペクチンを除去することを含む類似の方法において澱粉から直接取得することができる。

水溶液からアミロースを沈殿させることによって結晶性螺旋状アミロースを製造するのに適する複合体形成試薬は当業者に知られている。これらには、1, 1, 2, 2-テトラクロロエタン、シクロヘキサン、1, 1, 1-および1, 1, 2-トリクロロエタン、ベンゼン、クロロホルム、フルオロベンゼン、 α -キシレン、2, 3-ジメチルブタン、ブタノール、アミルアルコール、シクロヘキサノール、ヘキサノール、および2-オクタノールのような C_4 - C_8 アルコール類およびフェノール類、イソプロピルケトン、キノリン、塩水クロラル、醇酸などがある。例えば、Muelgeerl, *Advances in Carbohydrate Chemistry*, Vol. 16 Ed. Melville, Wolfrom, Acad. Press (1961) を参照せよ。

分枝グルカン、特にアミロペクチン類を脱分枝させることにより得られる誘導体もやはり適切である。この目的のためにはアミロペクチンの α -1, 6結合を、好ましくは直鎖状のデキストリンであるアミロデキストリンの形成を伴う酵素により破壊する (Kobayashi, S, et al., *Cereal Chem.* 63, 71-74 (1968)、およびオランダ特許第160, 615号を参照せよ)。これは1

5-75程度の鎖長 (DP) を有し、最高値は15と25との間であり、そして最高値は45と75との間である。アミロデキストリンはアミロースV螺旋と類似しており、一巻き当たり約6-7の無水グルコース単位を含む螺旋状形態をとっている。

本組成物における利用に適する結晶性 α -1, 4-グルカンは、赤外吸収スペクトルにより不適当な種類のグルカンと識別することができる。結晶性アミロースおよびアミロペクチンはちょうどシクロデキストリンと同じように、約1150、1080、および1020 cm^{-1} における鋭利な吸収を有するものの、無定型アミロースはこれらの周波数においてブロードなもしくは識別することができないような吸収のみを示すに過ぎない。

グルカン分解試薬は、組成物の意図される用途の機能として選択する。ヒトを初めとする哺乳類の消化管内における放出のために使用する場合には、分解試薬はアミラーゼ、および特に α -アミラーゼであることが好ましく、これは澱粉を普通に開裂させる酵素である。したがって組成物は妨げとなることなく胃の酸性条件を通過することができ、その後より中性的な条件下においてこのグルカンが分解され、そして活性物質が徐々に放出される。

置くべきことに、グルカン分解試薬と組み合わせ、マトリックス形成材としてのこのような結晶性直鎖状グルカンを含んでなる錠剤および他の投与形態は一定の条件下においてはほとんどもしくは全く崩壊を受けず、そして他の条件下においては依然として崩壊を受けることが可能であることを発見した。この投与形態は、例えば咽喉内におけるもののようない内性 α -アミラーゼあるいは酸のいずれによっても攻撃をほと

んどもしくは全く受けないことも置くべきことである。そのうえ錠剤は崩壊に対して耐性を示し、そして微結晶性セルロース (例えばAvicel) (商標) よりも崩壊に対する耐性がしばしば高いことを発見した。

マトリックス材は少なくとも5重量%の水を含むことが好ましい。その材質が5%を下回る水を含む場合には、利用可能な放出パターンが得られるものの、両者は微結晶セルロースのものと同程度であるか、あるいはそれより劣ることさえある。この材質は25重量%を上回らない水を含むことが好ましく、そして20重量%を上回らない水を含むことがより好ましい。具体的にはマトリックス材は7-16重量%の水を含む。

そのうえマトリックス材は他の賦形剤および補助剤を含むことができる。したがって例えば40重量%までの含有量の螺旋状構造を有していないアミロースの存在は妨害にはならない。多くの種類の澱粉は約25%のアミロースを含み、そしてそのためマトリックス形成用材質のための出発物質としてこの澱粉を使用する場合にこれを除去する必要がない。利用可能な補助剤はそれ自体活性物質の組成物について知られている補助剤であり、それらはステアリン酸マグネシウムを例とする滑沢剤、共溶媒、pH調整剤、保存料、崩壊剤、着色料、矯味薬などのようなものである。

乳糖を一例とする基本的には不活性である補助剤のような、マトリックスからの活性物質の放出パターンを変化させる補助剤も存在することができて有利である。

活性物質は実質的にはいずれかの所望の濃度においてマトリックス材中に存在することができる。選択される濃度は大部分は意図される用途および活性物質の種類により決定される。したがって許容の場合におけ

る多くの事例においては低濃度で十分であろう。一般的には活性物質の量は例えば組成物の0.01-80重量%に調合することができ、この量は部分的には所望の用量に依存する。より具体的にはこの量は0.05と25重量%との間である。この範囲内においては、活性物質の残存量に依存しない放出速度、すなわち4-6時間の間を例とする少なくとも第一部分の放出期間の間には零次曲線を有する放出速度が得られる。これもやはり本発明に従う組成物の予期せぬ特徴である。

本発明に従う組成物の放出速度を、以下に示すパラメーター、つまりマトリックス材中の活性物質濃度、用量単位形態、特に表面領域/容量比、組成物を圧縮させる力、グルカン分解剤の濃度、あるいはコーティングもしくは不活性賦形剤のような崩壊遅延剤の存在、の内の一つもしくは複数を変化させることにより調整することができる。

活性物質は多様な性質のものであることができる。その例は、経口的、経腸的、経腸的、もしくは経皮的投与のための薬剤、診断用試薬、飼料、あるいはコンディショニング剤 (conditioning agents)、矯味薬、肥料、あるいは水もしくは土壌に添加すべき栄養素、保存料、ワクチン物質、ホルモン、遺伝子物質、有害生物防除剤、誘引物質、および成長促進物質などである。活性物質もまた、酵母、糸状菌類、細菌、およびウイルスのような微生物類、ならびにそれらの誘導体を含んでなるものと理解される。活性物質の混合物を本発明に従う組成物により投与することもできる。放出を、動物の胃腸管のような水性媒体中において、あるいは動物中において、あるいは土壌中において引き起こすことが可能である。

本発明に従う組成物は、具体的には1,000グルトンを上回る、特

特表平7-508532 (4)

に1,500グルトンを上回る、あるいは5,000グルトンを超す上回るような高分子量の物質、そして追加的に水にはほとんど溶解しない物質の制御された放出に適する。これらの例は、酵素、アレルギー、ワクチン物質、および多糖のような蛋白質である。

この組成物に、さらなる保護を強化する、もしくは放出の遅延を更新させることを確実に提供する、あるいは例えば着色的もしくは風味を加える機能を有するコーティングを施すことができる。この組成物は、一例では顆粒形態もしくは粉末形態での活性物質を含むマトリックス材が存在するカプセルの形態であることもできる。

本発明に従う組成物は、錠剤、粉末、顆粒、および挿入剤のようないずれかの所望の形態であることができる。

錠剤は、活性物質をマトリックス材としての結晶性グルカンおよびいずれかの他の補助剤と共に混合させた後に直接圧縮することができる。しかしながらこの混合物を、活性物質とマトリックス材との物理的混合の以前もしくは後に顆粒化させ、そしてその後に錠剤化させることが好ましい。

徐放出の結果として活性物質は、その物質がヒトもしくは動物の腸系に放出される以前に、例えば胃の酸性条件を通過することができる。

実施例 I

アミロデキストリンおよび α -アミラーゼ (Dexlo P (商標)) の物理的混合物を、20分間攪拌することにより丸底フラスコ内において調製した。アミラーゼの濃度は0.5および2.0質量%であった。ブランク (アミラーゼ抜き) も調製した。300mgの重量、13mm

B2 アミロデキストリン+0.3mgのグルコースオキシダーゼ (0.1%) :

錠剤の侵食は酸素で飽和させたpH7.0の20mlの0.1モル/lのPBS (リン酸緩衝食塩水) を中において決定した。酵素活性 (表1、2、および3)、ならびに1mlのサンプルの蛋白質濃度 (表4) は以下に示す方法を使用して、様々な間隔において決定した。

セルラーゼ: 基質 カルボキシメチルセルロース、糖の還元、N. Nelson: A Photometric Adaptation of the Somogyi Method for the Determination of Glucose; J. Biol. Chem. 103 375-380 (1944) に従う;

キシラナーゼ: 基質 キシラン、糖の還元、Nelson-Somogyi (先を参照せよ) に従う;

グルコースオキシダーゼ: Methods in Enzymology V161, Biomass Part B, Academic Press, New York, 1988からのR. L. KelleyおよびC. A. Reddy, Glucose Oxidase of Phanerochaete chrysosporium.

蛋白質: BCA プロテインアッセイキット (Protein Assay Kit) (Pierce社)。

の直径、および1.3cm²の表面積を有する錠剤を、5分間に50kNの圧縮力を使用してその混合物から圧縮した。錠剤の侵食はpH7.0の50mlのPBS (リン酸緩衝食塩水) を含むゴニカルフラスコ内において決定した。室温において18時間置置させた後 (150rpm)、ブランク錠剤はほとんど侵食せず、0.5%のアミラーゼを含む錠剤は約75%が侵食し、そして2.0%のアミラーゼを含む錠剤は完全に侵食した。

実施例 II

アミロデキストリンおよび酵素 (Dexlo P (商標)) の物理的混合物を、20分間攪拌することにより丸底フラスコ内において調製した。300mgの重量、13mmの直径、および1.3cm²の表面積を有する錠剤を、10分間に100kNの圧縮力を使用してその混合物から圧縮した。

300mgの錠剤は以下に示す組成物、

T1 アミロデキストリン+8mgのアミラーゼ (2%) +66mgのセルラーゼ (22%) :

T2 アミロデキストリン+8mgのアミラーゼ (2%) +15mgのキシラナーゼ (5%) :

T3 アミロデキストリン+8mgのアミラーゼ (2%) +0.3mgのグルコースオキシダーゼ (0.1%) :

ならびに以下に示すブランクであった。

B1 アミロデキストリン+66mgのセルラーゼ (22%) :

B2 アミロデキストリン+15mgのキシラナーゼ (5%) :

表1

錠剤T1-2およびB1-2のセルラーゼアッセイにおける還元力 (U)

時間 (h)	T1	B1	T2	B2
0	1.60	-	0.90	-
3	43.0	9.80	13.7	2.80
5	56.2	-	20.0	-
7	65.0	-	30.7	-
22	83.9	113.2	55.2	12.1

- : 未測定

表2

錠剤T1-2およびB1-2のキシラナーゼアッセイにおける還元力 (U)

時間 (h)	T1	B1	T2	B2
0	7.20	-	1.66	-
3	174.2	88.0	24.4	8.20
5	235.8	-	48.9	-
7	254.1	-	62.7	-
22	286.5	158.7	127.3	29.3

- : 未測定

特表平7-508532 (6)

れは以下に示すようなものである。(a) pH 7.0において直接的に決定し、そして(b) pH 2.0において1時間インキュベートした後、pH 7.0において決定した。セルラーゼ剤の還元力から測定される活性の変化を表5において示し、そしてキシラナーゼ剤のものを表6に示す。これらの剤は事実上酸耐性であるように思われる。

表5

酸処理をしたセルラーゼ剤およびしていないもののセルラーゼおよびキシラナーゼアッセイにおける還元力の比較

時間 (h)	セルラーゼアッセイ		キシラナーゼアッセイ	
	pH 2-7	pH 7	pH 2-7	pH 7
0	0.34	2.40	3.40	13.40
1	4.01	8.10	21.45	44.37
2	16.79	15.84	64.11	74.79
3	16.96	17.54	94.70	97.06
4	20.64	21.38	108.00	111.80

表3

剤T3およびB3のグルコースオキシダーゼ活性(U)

時間 (h)	T3	B3
0	0.00	-
1	1.42	-
3	3.40	0.011
5	9.22	-
7	11.8	-
22	-	0.031

- : 未測定

表4

剤T1-2およびB1-2からの放出蛋白質の総量

時間 (h)	T1 (mg)	B1 (mg)	T2 (mg)	B2 (mg)
0	0.30	-	0	-
3	25.9	11.9	1.39	0
5	30.6	-	4.45	-
7	36.1	-	6.44	-
22	39.9	21.1	9.94	3.78

- : 未測定

実施例 III

66 mgのセルラーゼおよび15 mgのキシラナーゼをそれぞれ含む剤を、実施例 Iの方法に従い、100 kN/10分において圧縮した。放出パターンは実施例 Iにおいて記載の様式において決定し、そ

表6

酸処理をしたキシラナーゼ剤およびしていないもののキシラナーゼおよびセルラーゼアッセイにおける還元力の比較

時間 (h)	キシラナーゼアッセイ		セルラーゼアッセイ	
	pH 2-7	pH 7	pH 2-7	pH 7
0	2.78	4.60	0	0.64
1	4.32	9.16	0.61	2.84
2	10.21	19.96	3.25	7.54
3	23.69	33.90	9.87	13.92
4	35.69	51.20	15.10	18.97

実施例 IV

アミロデキストリン/α-アミラーゼ中における1 mgの酵母細胞(サッカロミセス セレビシアエ (*Saccharomyces cerevisiae*))、剤当たり10⁷細胞を含む600 mgの剤を、実施例 Iに従い20秒間に5 kNの力を使用して圧縮した。この剤に様々な予備処理をし、そしてその後 pH 7を有するリン酸緩衝水溶液中に入れた。この pH においては剤は1時間後に崩壊を生じて酵母細胞を放出した。生存率はコロニー形成単位(cfu)を計測することにより確認した。結果を表7においてまとめた。

表7

作業	予備処理		処理 pH = 7	細胞数 (cfu/ml)
	熱	酸		
1	純粋な酵母エキストラクト		1h	1.3 ⁺ 10 ⁴
2	酵母を含む剤		1h	< 1
3	85°C/30s	-	1h	1.8-2.6 ⁺ 10 ⁴
4	85°C/60s	-	1h	1.0-1.1 ⁺ 10 ⁴
5	85°C/60s	pH=2/1h	1h	0.75 ⁺ 10 ⁴
6	-	pH=2/1h	1h	0.65-1.2 ⁺ 10 ⁴

表7は、本発明に従って調製される剤はしばらくの間熱および酸の両方に対して耐性であることを示しており、酸処理は胃を通過する過程を模擬している。中性の pH における剤の崩壊により生存可能な細胞が放出される。

実施例 V

増殖状態を有するアミロースの調製(不安定形態) :

a) 澱粉の分別 :

22 mlの2-メチル-1-ブタノールを含む1リットルの水中に、160°Cにおいて100 gの澱粉を溶解させた。澱粉の安定化のために0.1重量%の硫酸ナトリウムを添加した。この溶液を冷却させた後に結晶性アミロース-2-メチルブタノール複合体が沈降した。この沈降物を遠心処理により回収し、そしてアミロペクチン(溶解する)を除去する目的で2-メチル-1-ブタノールの溶液で数回洗浄した。次には複合

特表平7-508532 (6)

合体中の水を、この複合体を遠心処理（初回）もしくは濾過によりエタノールで洗浄することにより除去した。この要領で複合体を結晶性アミロース-エタノール複合体へと転化させる。いわゆる準安定形態（この形態におけるアミロースは冷水に一時的に溶解するためである）は、五酸化リンの存在下において、50℃下で、減圧下において（1mmHg）エタノールを除去することにより得られる。

b) アミロースの分別：

原材料としてアミロースを選択する場合には、アミロペクチンを除去するのに必要な洗浄段階を省略することができる。残りのものに関しては、処理法は先に記載したものに類似する。

他の多くの複合化剤を2-メチル-1-ブタノールの代わりに使用することができることに気付くであろう。しかしながら各複合化剤の臨界濃度を考慮に入れるべきであり、澱粉に関しては臨界濃度を用い、そしてアミロースに関しては臨界濃度もしくはそれを上回る濃度を使用することができる。数々の結合剤の内の幾つかのものの臨界濃度を以下にまとめてある（J. Mustgeert, *Advances in Carbohydrate Chemistry*, Vol. 16, pp 300-305 (1961) より）：結合剤（100ml）の水当たりのgにおける臨界濃度）：

1-ブタノール（4.2）	イソプロピルケトン（0.6）
アミルアルコール（1.8）	シクロヘキサノール（0.5）
1-ヘキサノール（0.3）	フェノール（2.5）
2-オクタノール（0.04）	キノリン（0.6）
塩化クロラル（5-8）	尿酸（11）

補正書の写し（翻訳文）提出書（特許法第184条の8）

平成6年12月30日

特許庁長官 高 島 重 昭

1. 特許出願の表示

PCT/NL93/00138

2. 発明の名称

活性物質の制御された放出のための組成物ならびにそのような組成物の調製方法

3. 特許出願人

住所 オランダ国エヌエール2628ブイケイ デルフト・シエマゲルストラート97

名称 ネーデルランドセ・オルガニザティエ・フール・テゲバスター・ナトワールベチンシヤツベリク・オンデルツエク・チイエヌオー

4. 代理人 〒107

住所 東京都港区赤坂1丁目9番15号

日本自転車会館

氏名 (6078) 弁護士 小田 島 平 吉

電話 3585-2256

5. 補正書の提出年月日

1994年7月6日

6. 添付書類の目録

(1) 補正書の写し（翻訳文）

1通

実施例I-Vにおいて詳細を説明したものに類似する澱粉をアミロデキストリンの代わりに螺旋状のアミロースを用いて調製することができ、類似する結果が得られる。

請求の範囲

1. 活性物質が多量マトリックス内に取り込まれており、そしてそのマトリックス材が実質的に螺旋状の構造を有する少なくとも35重量%の結晶性直鎖状α-グルカンおよびグルカン分解試薬を含んでなり、そしてその活性物質が0.01-80重量%で存在することを特徴とする、活性物質の徐放出のための組成物。
2. マトリックス材がアミロデキストリンもしくは螺旋状構造を有するアミロースから得られる分画を含んでなる、請求の範囲1に記載の組成物。
3. グルカン分解試薬がα-アミラーゼである、請求の範囲1もしくは2に記載の組成物。
4. 0.05-15重量%のグルカン分解試薬を含む、請求の範囲1-3の内の一つに記載の組成物。
5. 活性物質が0.05-25重量%の量で存在する、請求の範囲1-4の内の一つに記載の組成物。
6. 活性物質が1,500ダルトンを上回る分子量を有する、請求の範囲1-5の内の一つに記載の組成物。
7. 活性物質が蛋白質もしくは微生物である、請求の範囲1-6の内の一つに記載の組成物。
8. 実質的に直鎖状であるα-グルカンを顆粒化させ、そして顆粒化の以前もしくは後に活性物質およびグルカン分解試薬と混合させ、そして顆粒化させた混合物を所望の形態にさせることを特徴とする、前述の請求の範囲の内の一つに記載の組成物の調製のための方法。

1. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
In answer to questionnaire Form 1000 completed by the inventor or applicant, indicate the classification of the invention in the International Classification of Patents (IPC) or in the National Classification (if any)		
Int.Cl. 5 A61K8/20		
2. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Sought ¹		
Classification System	Classification System	
Int.Cl. 5	A61K	
Documentation Sought after this Minimum Documentation is the extent that such Documentation is believed to be Prior Art ²		
3. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ³		
Category ⁴	Character of Document, if any, indicative, mere citation, or otherwise, of the relevant prior art ⁵	Reference to Code No. ⁶
X	WO, A, 8 900 045 (RIKER LABORATORIES) 12 January 1969	1,2,5,7, 10
Y	see page 6, line 14 - line 29 see page 8 - page 9; example 1	3,4,6,9
Y	WO, A, 8 900 401 (THE UNITED STATES OF AMERICA) 26 January 1969 see page 13; example 4	8,9
Y	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 012, no. 309 20 September 1988 8 JP, A, 63 104 926 (TOKYO TAMAHE CO LTD) 10 May 1988 see abstract	3,4
4. SUMMARY OF THE INVENTION		
1. A method of preparing a pharmaceutical composition comprising the steps of: (a) combining a mixture of a first and a second active ingredient with a carrier; (b) combining the mixture with a third active ingredient; (c) combining the mixture with a fourth active ingredient; (d) combining the mixture with a fifth active ingredient; (e) combining the mixture with a sixth active ingredient; (f) combining the mixture with a seventh active ingredient; (g) combining the mixture with an eighth active ingredient; (h) combining the mixture with a ninth active ingredient; (i) combining the mixture with a tenth active ingredient; (j) combining the mixture with an eleventh active ingredient; (k) combining the mixture with a twelfth active ingredient; (l) combining the mixture with a thirteenth active ingredient; (m) combining the mixture with a fourteenth active ingredient; (n) combining the mixture with a fifteenth active ingredient; (o) combining the mixture with a sixteenth active ingredient; (p) combining the mixture with a seventeenth active ingredient; (q) combining the mixture with an eighteenth active ingredient; (r) combining the mixture with a nineteenth active ingredient; (s) combining the mixture with a twentieth active ingredient; (t) combining the mixture with a twenty-first active ingredient; (u) combining the mixture with a twenty-second active ingredient; (v) combining the mixture with a twenty-third active ingredient; (w) combining the mixture with a twenty-fourth active ingredient; (x) combining the mixture with a twenty-fifth active ingredient; (y) combining the mixture with a twenty-sixth active ingredient; (z) combining the mixture with a twenty-seventh active ingredient; (aa) combining the mixture with a twenty-eighth active ingredient; (ab) combining the mixture with a twenty-ninth active ingredient; (ac) combining the mixture with a thirtieth active ingredient; (ad) combining the mixture with a thirty-first active ingredient; (ae) combining the mixture with a thirty-second active ingredient; (af) combining the mixture with a thirty-third active ingredient; (ag) combining the mixture with a thirty-fourth active ingredient; (ah) combining the mixture with a thirty-fifth active ingredient; (ai) combining the mixture with a thirty-sixth active ingredient; (aj) combining the mixture with a thirty-seventh active ingredient; (ak) combining the mixture with a thirty-eighth active ingredient; (al) combining the mixture with a thirty-ninth active ingredient; (am) combining the mixture with a fortieth active ingredient; (an) combining the mixture with a forty-first active ingredient; (ao) combining the mixture with a forty-second active ingredient; (ap) combining the mixture with a forty-third active ingredient; (aq) combining the mixture with a forty-fourth active ingredient; (ar) combining the mixture with a forty-fifth active ingredient; (as) combining the mixture with a forty-sixth active ingredient; (at) combining the mixture with a forty-seventh active ingredient; (au) combining the mixture with a forty-eighth active ingredient; (av) combining the mixture with a forty-ninth active ingredient; (aw) combining the mixture with a fiftieth active ingredient; (ax) combining the mixture with a fifty-first active ingredient; (ay) combining the mixture with a fifty-second active ingredient; (az) combining the mixture with a fifty-third active ingredient; (ba) combining the mixture with a fifty-fourth active ingredient; (bb) combining the mixture with a fifty-fifth active ingredient; (bc) combining the mixture with a fifty-sixth active ingredient; (bd) combining the mixture with a fifty-seventh active ingredient; (be) combining the mixture with a fifty-eighth active ingredient; (bf) combining the mixture with a fifty-ninth active ingredient; (bg) combining the mixture with a sixtieth active ingredient; (bh) combining the mixture with a sixty-first active ingredient; (bi) combining the mixture with a sixty-second active ingredient; (bj) combining the mixture with a sixty-third active ingredient; (bk) combining the mixture with a sixty-fourth active ingredient; (bl) combining the mixture with a sixty-fifth active ingredient; (bm) combining the mixture with a sixty-sixth active ingredient; (bn) combining the mixture with a sixty-seventh active ingredient; (bo) combining the mixture with a sixty-eighth active ingredient; (bp) combining the mixture with a sixty-ninth active ingredient; (bq) combining the mixture with a seventieth active ingredient; (br) combining the mixture with a seventy-first active ingredient; (bs) combining the mixture with a seventy-second active ingredient; (bt) combining the mixture with a seventy-third active ingredient; (bu) combining the mixture with a seventy-fourth active ingredient; (bv) combining the mixture with a seventy-fifth active ingredient; (bv) combining the mixture with a seventy-sixth active ingredient; (bv) combining the mixture with a seventy-seventh active ingredient; (bv) combining the mixture with a seventy-eighth active ingredient; (bv) combining the mixture with a seventy-ninth active ingredient; (bv) combining the mixture with an eightieth active ingredient; (bv) combining the mixture with an eighty-first active ingredient; (bv) combining the mixture with an eighty-second active ingredient; (bv) combining the mixture with an eighty-third active ingredient; (bv) combining the mixture with an eighty-fourth active ingredient; (bv) combining the mixture with an eighty-fifth active ingredient; (bv) combining the mixture with an eighty-sixth active ingredient; (bv) combining the mixture with an eighty-seventh active ingredient; (bv) combining the mixture with an eighty-eighth active ingredient; (bv) combining the mixture with an eighty-ninth active ingredient; (bv) combining the mixture with a ninetieth active ingredient; (bv) combining the mixture with a ninety-first active ingredient; (bv) combining the mixture with a ninety-second active ingredient; (bv) combining the mixture with a ninety-third active ingredient; (bv) combining the mixture with a ninety-fourth active ingredient; (bv) combining the mixture with a ninety-fifth active ingredient; (bv) combining the mixture with a ninety-sixth active ingredient; (bv) combining the mixture with a ninety-seventh active ingredient; (bv) combining the mixture with a ninety-eighth active ingredient; (bv) combining the mixture with a ninety-ninth active ingredient; (bv) combining the mixture with a one hundredth active ingredient; (ca) combining the mixture with a one hundred and first active ingredient; (cb) combining the mixture with a one hundred and second active ingredient; (cc) combining the mixture with a one hundred and third active ingredient; (cd) combining the mixture with a one hundred and fourth active ingredient; (ce) combining the mixture with a one hundred and fifth active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and sixth active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and seventh active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and eighth active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and ninth active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and tenth active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and eleventh active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and twelfth active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and thirteenth active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and fourteenth active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and fifteenth active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and sixteenth active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and seventeenth active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and eighteenth active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and nineteenth active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and twentieth active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and twenty-first active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and twenty-second active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and twenty-third active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and twenty-fourth active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and twenty-fifth active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and twenty-sixth active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and twenty-seventh active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and twenty-eighth active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and twenty-ninth active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and thirtieth active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and thirty-first active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and thirty-second active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and thirty-third active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and thirty-fourth active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and thirty-fifth active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and thirty-sixth active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and thirty-seventh active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and thirty-eighth active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and thirty-ninth active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and fortieth active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and forty-first active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and forty-second active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and forty-third active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and forty-fourth active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and forty-fifth active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and forty-sixth active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and forty-seventh active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and forty-eighth active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and forty-ninth active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and fiftieth active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and fifty-first active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and fifty-second active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and fifty-third active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and fifty-fourth active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and fifty-fifth active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and fifty-sixth active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and fifty-seventh active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and fifty-eighth active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and fifty-ninth active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and sixtieth active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and sixty-first active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and sixty-second active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and sixty-third active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and sixty-fourth active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and sixty-fifth active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and sixty-sixth active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and sixty-seventh active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and sixty-eighth active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and sixty-ninth active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and seventieth active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and seventy-first active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and seventy-second active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and seventy-third active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and seventy-fourth active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and seventy-fifth active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and seventy-sixth active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and seventy-seventh active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and seventy-eighth active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and seventy-ninth active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and eightieth active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and eighty-first active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and eighty-second active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and eighty-third active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and eighty-fourth active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and eighty-fifth active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and eighty-sixth active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and eighty-seventh active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and eighty-eighth active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and eighty-ninth active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and ninetieth active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and ninety-first active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and ninety-second active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and ninety-third active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and ninety-fourth active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and ninety-fifth active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and ninety-sixth active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and ninety-seventh active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and ninety-eighth active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and ninety-ninth active ingredient; (cf) combining the mixture with a one hundred and one hundredth active ingredient; (ca) combining the mixture with a one hundred and one active ingredient; (cb) combining the mixture with a one hundred and two active ingredients; (cc) combining the mixture with a one hundred and three active ingredients; (cd) combining the mixture with a one hundred and four active ingredients; (ce) combining the mixture with a one hundred and five active ingredients; (cf) combining the mixture with a one hundred and six active ingredients; (cf) combining the mixture with a one hundred and seven active ingredients; (cf) combining the mixture with a one hundred and eight active ingredients; (cf) combining the mixture with a one hundred and nine active ingredients; (cf) combining the mixture with a one hundred and ten active ingredients; (cf) combining the mixture with a one hundred and eleven active ingredients; (cf) combining the mixture with a one hundred and twelve active ingredients; (cf) combining the mixture with a one hundred and thirteen active ingredients; (cf) combining the mixture with a one hundred and fourteen active ingredients; (cf) combining the mixture with a one hundred and fifteen active ingredients; (cf) combining the mixture with a one hundred and sixteen active ingredients; (cf) combining the mixture with a one hundred and seventeen active ingredients; (cf) combining the mixture with a one hundred and eighteen active ingredients; (cf) combining the mixture with a one hundred and nineteen active ingredients; (cf) combining the mixture with a one hundred and twenty active ingredients; (cf) combining the mixture with a one hundred and twenty-one active ingredients; (cf) combining the mixture with a one hundred and twenty-two active ingredients;		

IN DECLINENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		EXTRACTED FROM THE SECOND SHEET	Reference to Class. No.
Category *	Content of Document, with translation, where appropriate, of the relevant passages		
F	<p>US, A. 9 493 452 (NARTHSON C.W.) 3 February 1970 see column 1, line 69 - column 2, line 10 see column 4, line 80 - line 75 see column 7; example 7 see claims 1,7</p>		1,2,9,6, 10
A	<p>DATABASE WP11 Section Ch. Week 8438, Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A, AN 84-185467 & JP, A, 59 104 324 (FUJII REIJI KK) 16 June 1984 see abstract</p>		1
A	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 68, no. 2, 9 January 1978, Columbus, Ohio, US; abstract no. 13842b, WALTEROWA E. ET AL 'Adjuvants in implant technology' page 296 ; see abstract & LEX. OBS. vol. 26, no. 3-4, pages 237 - 239</p>		1

This query lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned International search report. The members are as exhibited in the European Patent Office EDP file as The European Patent Office is in no way liable for those particulars which are merely given for the purpose of information. 23/08/91

Formal disclosure date or source report	Publication date	Formal source number(s)	Publication date
VO-A-8900045	12-01-89	DE-A- 3721574 AU-A- 2124588 EP-A- 0370849	12-01-89 20-01-89 30-05-90
VO-A-8900601	26-01-89	US-A- 4659377 AU-A- 2080788 EP-A- 0366717 JP-T- 3501844	22-08-89 13-02-89 09-05-90 25-04-91
US-A-5493652	01-02-70	None	

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CZ, DE, DK, ES, FI, GB, HU, JP, KP, KR, KZ, LK, LU, MG, MN, MW, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SK, UA, US, VN

(72)発明者 バン・デル・ルグト, ジャン・ピーター
オランダ国エヌエール3822イーティ アマ
ースフォールト・リートフェルデルフ38

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.